



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

**Peritonite secundária por *Candida*:
modelo de predição e impacto do
tratamento empírico**

Patrícia Bernardo

ABRIL'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Peritonite secundária por *Candida*: modelo de predição e impacto do tratamento empírico

Patrícia Bernardo

Orientado por:

Dr.ª Susana Fernandes

ABRIL'2019

RESUMO

Introdução: O benefício da terapêutica antifúngica empírica em doentes críticos com peritonite secundária é controverso, não existindo claras indicações para a sua utilização. Doentes do sexo feminino, com lesão gastrointestinal alta, antibioterapia prévia e insuficiência cardiovascular perioperatória parecem ter maior risco de peritonite fúngica, pelo que o antifúngico empírico parece ser benéfico. Dada a incerteza neste campo, este estudo teve como objectivo identificar os factores de risco para infecção fúngica na peritonite secundária, bem como o potencial efeito da terapêutica antifúngica empírica.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo com doentes críticos submetidos a cirurgia gastrointestinal urgente. Colheram-se dados demográficos, microbiológicos e de prescrição terapêutica. Foi efectuada análise estatística descritiva e usada regressão logística para determinar os factores de risco. **Resultados:** Foram incluídos 411 doentes admitidos após cirurgia gastrointestinal urgente, entre 2013 e 2018, dos quais 234 eram homens (56.9%), com idade média de 68.8 anos (± 15.8). Houve isolamento de fungo em 13.9% dos doentes durante o internamento na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), com tempo médio de internamento até ao isolamento de 2.6 dias (± 4.1). 63.2% dos isolamentos foram *Candida albicans*, seguido por *Candida glabrata* (15.8%). Administrou-se antifúngico empírico na unidade a 27.3% doentes ($n = 112$). A mortalidade na UCI, em doentes com e sem isolamento fúngico foi semelhante (19.3% *versus* 24.0%). Em doentes com deiscência de anastomose (OR: 1.87; $p = 0.036$), e por cada cirurgia adicional (OR: 1.53; $p < 0.001$) observou-se um risco acrescido de desenvolver peritonite fúngica. Sexo feminino, idade e local da lesão não se associaram a maior risco de infecção fúngica. **Conclusões:** A peritonite secundária fúngica em doentes críticos cirúrgicos é determinada por peritonite persistente ou nosocomial, sendo que a terapêutica empírica não se associa a benefício. As recomendações futuras sobre antifúngico na peritonite secundária deverão ter em conta estes dados.

Palavras-chave: peritonite secundária, candidíase intra-abdominal, peritonite por *Candida*

ABSTRACT

Background: The clinical impact of empirical antifungal therapy in patients with secondary peritonitis is still controversial, although its use in patients with some risk factors (female sex, upper gastrointestinal lesion, previous antibiotic therapy and perioperative cardiovascular failure) is recommended. The aim of this study was both to identify the main risk factors for fungal infection in secondary peritonitis and the impact of empirical antifungal therapy. **Methods:** We performed a retrospective study of critically ill patients submitted to urgent surgery due to visceral lesion. Data regarding empirical antifungal coverage and the presence of positive culture for fungus in the blood or products collected during surgery was collected. **Results:** This study included 411 patients (234 (56.9%) were men, with age average of 68.8 ± 15.8 years) admitted after gastrointestinal urgent surgery between 2013 and 2018. Fungus were isolated in 13.9% of patients during ICU stay, with a median time of hospitalization until isolation of 2.6 days ($\pm 4,1$). 63.2% of isolates were *Candida albicans*, followed by *Candida glabrata* (15.8%). Empirical antifungal was provided in the unit to 27.3% ($n = 112$). ICU mortality in patients with and without fungal documentation was similar, 19.3% versus 24.0%. Additional surgeries (OR: 1.53; $p < 0.001$), as well as anastomosis dehiscence (OR: 1.87; $p = 0.036$) were the only risk factors identified for fungal infection. Overall severity, septic shock, female gender, age and injury site were not associated with increased risk of fungal infection. **Conclusions:** Fungal isolation is relatively frequent in patients with secondary peritonitis particularly if persistent, but its pathologic role is still arguable. We could not identify a mortality benefit from empirical antifungal coverage and its use should probably be restricted to patients with positive cultures.

Key-words: secondary peritonitis, intra-abdominal candidiasis, *Candida* peritonitis

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	6
MÉTODOS	8
DESENHO DO ESTUDO, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	8
COLHEITA DE DADOS	8
TERAPÊUTICA EMPÍRICA	8
ISOLAMENTOS FÚNGICOS	8
ANÁLISE ESTATÍSTICA	9
RESULTADOS	9
DESCRIÇÃO GERAL	9
FACTORES DE RISCO PARA ISOLAMENTO FÚNGICO	11
ANTIFÚNGICO EMPÍRICO	12
<i>OUTCOMES</i>	13
DISCUSSÃO	14
AGRADECIMENTOS	16
BIBLIOGRAFIA	17
QUADROS E FIGURAS (COM LEGENDAS)	20

INTRODUÇÃO

A peritonite secundária deve-se a uma lesão de órgão visceral, podendo ser espontânea ou traumática, por exemplo, como complicação de cirurgia intra-abdominal electiva.^[1,2] É a forma mais comum de peritonite encontrada na prática clínica,^[3] com taxas de mortalidade entre os 20 e 60% que se deve principalmente à associação a choque séptico e falência múltipla de órgão.^[4-8]

Considera-se que existe infecção sempre que há evidência macroscópica e intracirúrgica de peritonite.^[1,2,9-11] Dada a sua fisiopatologia, a peritonite secundária é, frequentemente, polimicrobiana,^[3] pelo que a terapêutica antibiótica empírica é recomendada a todos os doentes.^[12]

A candidíase intra-abdominal surge em, aproximadamente, 30 a 40% dos doentes críticos cirúrgicos com peritonite secundária.^[13,14] Esta corresponde a um tipo de infecção que inclui a peritonite por *Candida*, descrita como factor de risco independente para a mortalidade nos doentes internados em UCI.^[9] É ainda considerada uma das condições mais graves e preocupantes, com taxas de mortalidade entre os 25 e 60%^[9,16,17] e, na maioria dos casos, resulta de uma complicação cirúrgica.^[18]

O diagnóstico de peritonite fúngica é, frequentemente, tardio e não existem factores de risco claros que permitam uma utilização racional dos antifúngicos.^[13,18,19] Por outro lado, usar apenas terapêutica antifúngica dirigida está associado a um maior número de complicações perioperatórias e, portanto, a maior morbilidade nestes doentes.^[9,15] Tendo em conta o risco de infecção fúngica intra-abdominal identificado, *Eggimann et al.*^[20] avaliaram o impacto da terapêutica antifúngica profilática, demonstrando que a sua utilização diminuía a incidência de peritonite por *Candida* em doentes cirúrgicos de alto risco. De outro modo, *Shan et al.*^[21] sugerem num pequeno estudo retrospectivo que iniciar empiricamente terapêutica com fluconazol melhora o prognóstico dos doentes submetidos a cirurgia gastrointestinal, com infecção oculta por *Candida*. Finalmente, se associado a candidémia, a terapêutica antifúngica empírica e precoce está associada a melhor *outcome* em diversas coortes heterogéneas, que incluem doentes com outros factores de risco para além da cirurgia abdominal.^[22] No entanto, em vários estudos de coorte não foi demonstrado um impacto positivo da terapêutica antifúngica empírica na morbilidade e mortalidade dos doentes com peritonite fúngica e, por esse motivo, as recomendações internacionais são ambíguas em relação à utilização de terapêutica antifúngica empírica.^[15,17]

De acordo com as últimas *guidelines*, deve ser considerada a administração de antifúngico empírico a todos os doentes com evidência clínica de infeção intra-abdominal e com pelo menos um factor de risco significativo para candidíase, nomeadamente: cirurgia abdominal recente, deiscência de anastomose ou pancreatite necrotizante.^[25] Desta forma, actualmente, o grande desafio centra-se na selecção dos doentes que possam beneficiar da profilaxia e terapêutica empírica.

Ao longo das últimas décadas têm sido desenvolvidos diversos *scores* clínicos preditivos de infeção fúngica em contexto cirúrgico e não cirúrgico. Em 1994, *Pittet et al.*^[26] desenvolveram o índice de colonização (CI) de *Candida* avaliando assim o risco de progressão de colonização para infeção em doentes pós-cirúrgicos e equacionando como factores de risco: o número de locais colonizados por *Candida spp.* e o número total de locais colonizados. Em 2003, *Dupont et al.*^[3] numa coorte retrospectiva com 221 doentes (71 dos quais com isolamento de fungo) consideraram o sexo feminino, a lesão gastrointestinal alta, a antibioterapia prévia e a insuficiência cardiovascular perioperatória como factores de risco importantes para a infeção fúngica. Em 2006, *Léon et al.*^[27] criaram o *Candida score* (CS), que abrange doentes não cirúrgicos e que identifica como factores de risco: colonização multifocal de *Candida spp.*, cirurgia na admissão da UCI, sépsis grave e nutrição parentérica total. Posteriormente, em 2007, *Ostrosky-Zeichner et al.*^[28] estabeleceram uma regra de predicção clínica, com diferentes parâmetros valorizáveis: antibioterapia sistémica ou existência de cateter venoso central associado a pelo menos dois de nutrição parentérica total, diálise, cirurgia major, pancreatite, corticoterapia ou outros imunossupressores. No entanto, estes *scores* têm uma validade externa discutível, o que se traduz numa limitação para a prática clínica diária.^[16,29]

Assim sendo, as indicações para a realização de terapêutica antifúngica empírica em doentes críticos e cirúrgicos permanecem bastante controversas, não havendo ainda um método preciso para prever este tipo de infeção.^[23,24] Por conseguinte, os objetivos deste trabalho foram identificar os principais factores de risco para infeção fúngica na peritonite secundária e estabelecer o potencial efeito da terapêutica antifúngica empírica nestes doentes.

MÉTODOS

Desenho do estudo, critérios de inclusão e exclusão

Foi realizado um estudo retrospectivo não intervencional com todos os doentes críticos adultos, submetidos a cirurgia gastrointestinal urgente, no contexto de peritonite secundária e internados no Serviço de Medicina Intensiva (SMI) do Hospital de Santa Maria (HSM), entre janeiro de 2013 e abril de 2018.

O diagnóstico de peritonite foi feito com base em aspetos macroscópicos descritos pelo cirurgião. A identificação foi feita a partir da base de dados clínica do SMI, com pesquisa centrada em cirurgia urgente por lesão visceral. Todos os doentes sem evidência de peritonite intraoperatória foram excluídos, assim como todos aqueles que tinham diagnóstico já confirmado de infecção fúngica na admissão à unidade.

Colheita de dados

Para este estudo foi criada uma base de dados anonimizada, que incluía dados sobre: demografia, data da primeira cirurgia, tipo de cirurgia, local da lesão visceral, critérios de gravidade (*SAPS II* e *SOFA*), tempo de ventilação, alimentação parentérica, terapêutica antibiótica e terapêutica antifúngica. A identificação dos doentes foi feita pelo número do processo (NSC), pelo que o anonimato foi sempre mantido.

Terapêutica empírica

A terapêutica antifúngica empírica não está protocolarizada no HSM na abordagem da peritonite secundária. Tendencialmente, a prescrição terapêutica é efectuada a todos os doentes que apresentem lesão do tracto gastrointestinal alto.

Isolamentos fúngicos

Os isolamentos de fungos foram obtidos através da consulta da base de dados do Laboratório de microbiologia associado ao HSM, com a identificação da respetiva espécie de fungo. Considerou-se como isolamento no SMI, todos os isolamentos obtidos entre os 5 dias anteriores e os 14 dias posteriores à entrada do doente na unidade.

Análise estatística

Foi efectuada a análise estatística descritiva da base de dados com recurso ao programa *STATA* (*Software of Statistics and Data Science*) e feita uma análise comparativa utilizando o *t-test* ou χ^2 adequado ao tipo de variável. De forma a identificar as variáveis relevantes para o isolamento de fungo foi efectuada uma regressão logística univariável e multivariável utilizando o método *forward*. Foi ainda criada uma regressão logística para identificar as variáveis relacionadas com a mortalidade.

Os resultados estão expressos como média \pm desvio padrão, ou percentagem. O *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança a 95% (IC 95%) foram calculados. *p value* inferior a 0.05 foi considerado significativo.

RESULTADOS

Descrição geral

Este estudo retrospectivo incluiu 411 internamentos de doentes críticos adultos admitidos no SMI, após cirurgia gastrointestinal urgente. Foram revistos 449 processos de internamentos, tendo sido excluídos 38 doentes por: choque hemorrágico ($n = 2$), internamento subsequente ao isolamento fúngico ($n = 29$), falta de processo ($n = 1$), ausência de critérios de peritonite ($n = 4$) e óbito em menos de 24h ($n = 2$) (figura 1).

Na população geral, 234 eram homens (56.9%) com uma idade média de 68.8 anos (± 15.8), SAPS II médio de 50.4 (± 18.8) e SOFA médio à admissão de 7.6 (± 4.4), sendo que 48.4% ($n = 199$) dos doentes estava em choque séptico. O tempo médio de internamento hospitalar até à cirurgia que origina o internamento na unidade foi de 4.1 dias (± 19.4) e o tempo médio de internamento hospitalar até internamento na unidade foi de 6.9 (± 10.9 dias). Foram isolados fungos em 57 doentes (13.9%). As características clínicas e demográficas destes doentes com e sem isolamento de fungo encontram-se descritas na tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas da população em estudo, de acordo com o isolamento de fungos no SMI

	Com fungo (n = 57)	Sem fungo (n = 354)	<i>p value</i>
Idade (anos)	69.1 ± 12.8	68.8 ± 16.2	0.87
Género masculino, n (%)	34 (59.6)	200 (56.5)	0.66
DM tipo II, n (%)	8 (14.0)	57 (16.1)	0.69
Choque séptico, n (%)	30 (52.6)	169 (47.7)	0.47
Lesão renal aguda, n (%)	35 (61.4)	228 (64.4)	0.66
AKIN III	15 (26.8)	123 (34.9)	0.23
ARDS	3 (5.3)	22 (6.2)	0.78
SAPS II	49.1 ± 15.4	50.6 ± 19.4	0.59
Score SOFA à admissão	6.9 ± 4.0	7.7 ± 4.5	0.23
Ventilação mecânica invasiva, n (%)	51 (89.5)	285 (80.6)	0.10
Ventilação mecânica invasiva (dias)	5.4 ± 7.7	3.4 ± 5.3	0.01
Tipo de cirurgia			
- Ambulatório, n (%)	33 (57.9)	261 (73.8)	0.02
- Deiscência de anastomose, n (%)	22 (38.6)	89 (25.1)	0.04
Local da lesão GI			0.07
- esôfago e estômago	14 (24.6)	54 (15.3)	
- duodeno	6 (10.5)	17 (4.8)	
- jejuno e íleon	15 (26.3)	97 (27.4)	
- cólon e recto	18 (31.6)	129 (36.4)	
- vesícula biliar	4 (7.0)	57 (16.1)	
ABLE, n (%)	49 (86.0)	271 (76.6)	0.11
APT, n (%)	10 (18.2)	31 (8.9)	0.04
Tempo SMI até isolamento fúngico (dias)	2.6 ± 4.1	-	-
Administração de AF, n (%)	26 (45.6)	86 (24.3)	< 0.01
Tempo internamento até AF (dias)	7.5 ± 11.1	8.7 ± 15.3	0.71

Os resultados estão representados como média ± desvio padrão ou percentagem. ABLE, antibioterapia de largo espectro; AF, antifúngico; AKIN, *Acute Kidney Injury Network*; APT, alimentação parentérica; ARDS, *Acute Respiratory Distress Syndrome*; DM tipo II, *Diabetes Mellitus* tipo II; GI, gastrointestinal; SAPS II, *Simplified Acute Physiology Score II*; SOFA, *Sepsis-related Organ Failure Assessment*; SMI, Serviço de Medicina Intensiva.

De todos os fungos isolados verificou-se uma maior prevalência de *Candida albicans* (63.2%), seguida pela *Candida glabrata* (15.8%). Outras espécies não-*albicans* foram também identificadas, embora num número inferior de doentes: *Candida krusei* (5.3%), *Candida lusitaniae* (5.3%), *Candida tropicalis* (3.5%), *Candida parapsilosis* (1.8%) e *Candida famata* (1.8%). De referir que num doente foram isoladas duas espécies diferentes, na mesma amostra: *Candida lusitaniae* e *Candida krusei* (tabela 2).

Tabela 2. Resultado do isolamento de *Candida* spp.,
no líquido peritoneal

	Isolamentos (n = 57)
<i>C. albicans</i> , n (%)	36 (63.2)
<i>C. não-albicans</i> , n (%)	21 (36.8)
- <i>C. glabrata</i>	9
- <i>C. krusei</i>	3
- <i>C. lusitaniae</i>	3
- <i>C. tropicalis</i>	2
- <i>C. parapsilosis</i>	1
- <i>C. famata</i>	1
- <i>C. lusitaniae</i> + <i>C. krusei</i>	1

Os resultados estão representados pelo número (percentagem, em %).

O tempo médio de internamento hospitalar até isolamento de fungo foi de 12.1 dias (± 11.2), com uma mediana de 10 dias, mínimo de 0 e máximo de 46 dias. O tempo médio de internamento no SMI até ao isolamento de fungo foi cerca de 2.6 dias (± 4.1), com uma mediana de 1.4 dias e com colheita entre -4.7 até 12.2 dias.

Ressalva-se que, para além dos 14 dias após internamento na unidade ocorreu isolamento adicional de fungos em 8 doentes, com um tempo médio de isolamento após internamento na unidade de 31.6 dias, o que reflecte um tempo de internamento muito prolongado.

A identificação microbiológica foi feita em produtos colhidos durante a cirurgia, excepto em 7 doentes diagnosticados com candidémia.

Factores de risco para isolamento fúngico

Independentemente do isolamento de fungos no SMI, a grande maioria dos doentes foram submetidos a antibioterapia de largo espectro, durante alguma fase do internamento hospitalar. Os doentes submetidos a este tipo de antibioterapia têm um *odds ratio* de 1.87 (IC95 = 0.85 - 4.12; $p = 0.110$) para isolamento de fungos. Porém, não foi possível obter dados relativos ao tempo de exposição antibiótica prévio à admissão na unidade.

Através da análise univariada, os *scores* de gravidade (*SAPS II* e *SOFA*) não foram associados a maior propensão para isolamento de fungo, nem os doentes com choque séptico apresentaram maior suscetibilidade para o desenvolvimento de infecção fúngica (OR: 1.21; $p = 0.490$).

Verificou-se que por cada cirurgia gastrointestinal adicional, aumentava o risco de haver isolamento fúngico (OR: 1.53; $p < 0.001$). Por outro lado, também os doentes submetidos a cirurgia urgente por deiscência de anastomose (OR: 1.87; $p = 0.036$) e a alimentação parentérica tinham um maior risco de infecção fúngica. No entanto, não foi possível apurar o tempo de exposição a alimentação parentérica prévio à admissão na unidade (tabela 3). O sexo feminino, a idade, bem como o local da lesão visceral não se associaram a um maior risco de infecção fúngica. Contudo, as lesões da vesícula biliar foram menos associadas a isolamento de fungos do que as lesões de qualquer outra porção do tracto gastrointestinal (OR: 0.27; $p = 0.029$).

Tabela 3. Análise univariada de factores de risco para isolamento de fungos

Factores de risco	OR	<i>p value</i>	IC 95%
Sexo masculino	1.10	0.656	0.64 - 2.01
SAPS	0.99	0.592	0.98 - 1.01
Choque séptico	1.21	0.490	0.69 - 2.13
Cirurgias adicionais	1.53	< 0.001	1.24 – 1.88
Deiscência de anastomose	1.87	0.036	1.02 – 3.28
APT	2.15	0.053	0.99 – 4.65

APT, alimentação parentérica; IC, intervalo de confiança; SAPS, *Simplified Acute Physiology Score*; OR, *odds ratio*

Na análise multivariada foram incluídas as variáveis que na univariada tinham um $p < 0.200$ e ajustada para a gravidade, sendo que apenas o número de cirurgias adicionais se associa com o aumento de risco para isolamento de fungo (OR: 1.60; $p < 0.001$), tendo as restantes variáveis deixado de apresentar relação estatística com isolamento fúngico.

Antifúngico empírico

A terapêutica antifúngica empírica foi administrada a 27.3% ($n = 112$) dos doentes, sendo que em 26 se confirmou posteriormente o isolamento de fungos. Assim, 31 doentes com documentação posterior de fungo não receberam terapêutica empírica com antifúngico.

O antifúngico mais utilizado foi o fluconazol, em 72.3% dos doentes (n = 81), seguido pela anidulafungina em 11.6% (n = 13), terapêutica sequencial com anidulafungina e fluconazol em 9.8% (n = 11), micafungina em 2.7% (n = 3) e sequencial de micafungina e fluconazol em 2.7% (n = 3). Apenas a um doente foi administrada anfotericina B lipossómica.

A administração empírica de antifúngicos não demonstrou ter impacto na mortalidade, mesmo quando ajustada à gravidade (OR: 1.6; $p = 0.130$) ou à confirmação de presença de fungos (OR: 1.1; $p = 0.821$).

Outcomes

Como objectivo adicional procurou-se identificar o impacto do isolamento de fungos no *outcome* destes doentes. Comparando grupos, a mortalidade no SMI foi de 19.3% nos doentes com isolamento fúngico e de 24.0% nos doentes sem fungo isolado ($p = 0.440$). A mortalidade hospitalar foi, igualmente semelhante, em ambos os grupos (42.1% *versus* 35.3%, $p = 0.320$).

Os doentes com isolamento de fungo tiveram um aumento significativo não só do tempo de internamento hospitalar, como também do tempo de internamento na unidade e do número de dias de ventilação mecânica invasiva (tabela 4).

Tabela 4. *Outcome* em doentes com isolamento de fungo no SMI

	Com fungo (n = 57)	Sem fungo (n = 354)	<i>p value</i>
Mortalidade (%)	19.3	24.0	0.440
Tempo de internamento em UCI (dias)	7.4 ± 8.7	5.0 ± 6.6	0.020
Tempo de internamento hospitalar (dias)	51.3 ± 46.1	29.1 ± 32.9	< 0.001
Ventilação mecânica invasiva (dias)	5.4 ± 7.7	3.4 ± 5.3	0.010

DISCUSSÃO

Este estudo incluiu uma coorte de 411 internamentos de doentes críticos adultos diagnosticados com peritonite secundária, após cirurgia gastrointestinal urgente. 13.9% dos doentes tiveram isolamento de fungo peri-doença crítica, não se associando, claramente, a maior taxa de mortalidade. No entanto, salienta-se que o isolamento fúngico se relaciona com maior tempo de internamento hospitalar e com maior número de dias de ventilação.

Neste estudo, *C. albicans* foi a espécie predominante nos isolamentos fúngicos obtidos, seguida pela *C. glabrata*, o que é consistente com outros estudos publicados no contexto de peritonite por *Candida*, em doentes adultos cirúrgicos internados em UCI.^[3,9,16,17,29,31]

Comparativamente ao estudo de *Dupont et al.*^[3], esta coorte retrospectiva é bastante maior com, aproximadamente, o dobro dos doentes envolvidos. Embora o sexo feminino, a lesão gastrointestinal alta, a antibioterapia prévia e a insuficiência cardiovascular perioperatória tenham sido identificados como factores de risco importantes previamente para a peritonite fúngica, neste estudo nenhum desses factores se verificou significativo. Apenas o número de cirurgias adicionais foi confirmado como factor de risco relevante para o isolamento de fungos. Contrariamente aos resultados obtidos no nosso estudo, *Dupont et al.*^[3] concluíram também que a peritonite biliar se associava a mais infecção fúngica do que outras lesões do tracto gastrointestinal alto. Porém ressalva-se que, também neste estudo, os doentes com factores de risco para isolamento fúngico ou com isolamento de fungo não apresentaram aumento da mortalidade.

Apesar de anteriormente ter sido relatada uma diminuição da mortalidade com a terapêutica antifúngica empírica, em doentes com candidíase intra-abdominal, não existe evidência científica que confirme o impacto positivo desta abordagem em doentes críticos cirúrgicos com peritonite fúngica.^[20,21,22] Pelo contrário, estudos observacionais anteriores relatam taxas de mortalidade elevadas por complicações decorrentes da infecção, independentemente da terapêutica antifúngica. *Lee et al.*^[30] desenvolveram um estudo em que é feito antifúngico empírico, de acordo com as recomendações, a 35% dos doentes e 62.5% desses doentes morre com choque séptico. *Bassetti et al.*^[31] concluíram que, independentemente da administração de terapêutica antifúngica adequada, a existência de peritonite fúngica associada a choque séptico aumenta a mortalidade.

Tal como em coortes anteriores, neste estudo, a terapêutica antifúngica empírica não demonstrou ter impacto na mortalidade, mesmo quando ajustada à gravidade e ao isolamento de fungos. Esta é uma situação bastante preocupante, uma vez que o sobretratamento tem sido associado não só a um aumento da resistência a antifúngicos, como também a uma maior suscetibilidade a espécies mais virulentas de *Candida* não-*albicans*.^[17]

Em conjunto, todos estes dados questionam a efectividade da terapêutica antifúngica empírica, em doentes críticos com peritonite por *Candida*. Para além disso, especula-se que uma cultura positiva de *Candida* possa equiparar-se a um *bystander* e não constituir, na realidade, a causa das complicações que estes doentes apresentam. Segundo *Montravers et al.*^[17], o isolamento de *Candida* no líquido peritoneal pode ser, somente, um marcador de gravidade e morbilidade num doente com peritonite secundária prolongada, internado numa UCI. Assim sendo, e em linha com os resultados prévios, a terapêutica antifúngica empírica deve ser limitada podendo inclusive equacionar-se a sua utilização apenas quando se obtêm culturas positivas.

Apesar dos dados acumulados de vários estudos, da mesma forma que outros, este estudo apresenta algumas limitações e não poderá determinar em absoluto uma recomendação científica relativa ao impacto da terapêutica antifúngica. Por um lado, é um estudo retrospectivo realizado num único centro hospitalar, baseado em registos prévios e na documentação do próprio serviço, não se podendo excluir eventual viés de informação. Por outro lado, a administração de terapêutica antibiótica durante o internamento hospitalar, bem como os dias livres de antibioterapia são dados desconhecidos e poderiam ser relevantes para a interpretação dos resultados obtidos. É também importante referir que, o número limitado de doentes com isolamento de fungo poderá ter conduzido à falta de resultados estatisticamente significativos, pelo que as tendências observadas deveriam ser confirmadas ou contrariadas, através de estudos mais alargados. Para este efeito, seria interessante dar continuidade ao estudo desta temática com a realização de um novo estudo prospectivo de coorte, de modo a melhor definir os factores de risco para o isolamento fúngico. Tendo em conta a dúvida sobre o benefício da terapêutica antifúngica, parece existir *equipoise* para a realização de um ensaio clínico randomizado relativo à utilização de terapêutica antifúngica empírica, em doentes críticos e cirúrgicos com peritonite secundária, estratificado por factores de risco.

A identificação à priori e o tratamento empírico da peritonite fúngica continuam a ser questões desafiantes. Neste estudo retrospectivo, tal como em estudos anteriores de menores dimensões, não parece existir qualquer benefício com a realização de terapêutica antifúngica empírica e as recomendações futuras sobre antifúngico na peritonite secundária deverão ter em conta estes dados. Por outro lado, apenas doentes com peritonite persistente e submetidos a várias cirurgias parecem ter um risco significativo de isolamento fúngico. Assim sendo, este estudo sugere que o mais adequado parece ser aguardar pelos resultados da cultura e, posteriormente, decidir se o doente deve ou não iniciar um antifúngico.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar queria agradecer à minha família, pelo apoio e incentivo que sempre me deram ao longo destes seis anos, e aos meus amigos pelo companheirismo e entajuda imprescindíveis, durante todo o nosso percurso académico.

Um agradecimento especial à minha orientadora, a Dr.^a Susana Fernandes, pela sua dedicação, disponibilidade e por todo o apoio que me deu na decisão e concretização deste trabalho. Da mesma forma, ao Serviço de Medicina Intensiva do Hospital de Santa Maria pela gentil cedência dos dados utilizados na realização deste estudo e, em particular, ao Dr. João Gouveia pela disponibilidade sempre demonstrada durante a discussão e desenvolvimento do desenho deste estudo. Agradeço também à Dr.^a Denise Pinto pela ajuda na recolha dos dados adicionais. Igualmente, ao Laboratório de microbiologia e ao Dr. Álvaro Pereira que coordenou a aquisição dos resultados microbiológicos.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Lamme B, Van Ruler O, Boermeester MA (2002) Surgical re-intervention in postoperative peritonitis based on longitudinal scoring systems. *Intensive Care Med* 28(11):1673 author reply 1674.
- [2] Van Ruler O, Mahler CW, et al. (2007) Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: a randomized trial. *JAMA* 298: 865-872.
- [3] Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, et al. (2003) Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 31:752-757.
- [4] Christou NV, Barie PS, Dellinger EP, Waymack JP, Stone HH (1993) Surgical Infection Society intra-abdominal infection study: prospective evaluation of management techniques and outcome. *Arch Surg*. 128(2):193-198.
- [5] Koperna T, Schulz F. Prognosis and treatment of peritonitis (1996) Do we need new scoring systems? *Arch Surg*. 131(2):180-186.
- [6] Wittmann DH, Schein M, Condon RE (1996) Management of secondary peritonitis. *Ann Surg*. 224 (1):10-18.
- [7] Lamme B, Boermeester MA, et al. (2004) Mortality and morbidity of planned relaparotomy versus relaparotomy on demand for secondary peritonitis. *Br J Surg* 91:1046-1054.
- [8] Sartelli M (2010) A focus on intraabdominal infections. *World J Emerg Surg* 5:9
- [9] Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse J, et al. (2002) Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 137:1341-1346.
- [10] Prakash A, Sharma D, Saxena A, Somashekar U, Khare N, Mishra A, et al. (2008) Effect of *Candida* infection on outcome in patients with perforation peritonitis. *Indian J Gastroenterol* 27:107-109.
- [11] Montravers P, Mira J, Gangneux J, Leroy O, Lortholary O. (2011) A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect* 17:1061-1067.
- [12] Blot S, De Waele JJ (2005) Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs* 65(12):1611-1620.

- [13] Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, et al. (2013) A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. *Intensive Care Med* 39:2092-2106.
- [14] Tissot F, Lamothe F, Hauser PM, Orasch C, Flückiger U, Siegemund M, Zimmerli S, Calandra T, Bille J, Eggimann P, Marchetti O, Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS). (2013) β -glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 188:1100–9.
- [15] Pramod J, Vijayakumar C, Srinivasan, et al. (2018) Clinical significance of *Candida* in an intraoperative peritoneal specimen with perforation peritonitis: an institutional perspective. *Cureus* 10(3):e2275.
- [16] Sandven P, Qvist H, Skovlund E and Giercksky K. (2002) Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intraabdominal perforations. *Crit Care Med* 30:541-547.
- [17] Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. (2006) *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 34:646-652.
- [18] Eggimann P, Bille J, Marchetti O. (2011) Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care* 1:37.
- [19] Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Bassetti M, Vincent JL (2016) Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Critical Care* 20:1313-1316.
- [20] Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. (1999) Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 27:1066-72.
- [21] Shan YS, Sy ED, Wang ST, Lee JC, Lin PW (2006) Early presumptive therapy with fluconazole for occult *Candida* infection after gastrointestinal surgery. *World J Surg* 30(1):119–126.
- [22] Aguilar G, Delgado C, Corrales I, Izquierdo A, Gracia E, Moreno T, Romero E, Ferrando C, Carbonell JA, Borrás R, Navarro D, Belda FJ. (2015) Epidemiology of invasive candidiasis in a surgical intensive care unit: an observational study. *BMC Res Notes* 8:491-496.
- [23] Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al (2003) Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 37:997–1005.
- [24] Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al (2004) Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 38:161–189.

- [25] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Cornelius JC, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. (2016) Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 62:1-50.
- [26] Pittet D, Monod M, Sutter P, Frenk E, Auckenthaler R. (1994) *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 220:751-758.
- [27] Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. (2006) A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 34:730-737.
- [28] Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. (2007) Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26:271-276.
- [29] Montravers P, Perrigault PF, Timsit JF, et al. (2017) Antifungal therapy for patients with proven or suspected *Candida* peritonitis: Amarcand2, a prospective cohort study in French intensive care units. *Clin Microbiol Infect* 117:1-117.
- [30] Lee SC, Fung CP, Chen HY, et al: *Candida* peritonitis due to peptic ulcer perforation: Incidence rate, risk factors, prognosis and susceptibility to fluconazole and amphotericin B. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 23–27.
- [31] Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. (2015) A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 41:1601-1610.

QUADROS E FIGURAS (com legendas)

Fig. 1: Fluxograma de selecção dos doentes em estudo

